

Resistencia *in vitro* de aislamientos clínicos de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en México

Reynerio Fagundo-Sierra,* Arturo Sánchez-Saínz,* José Pérez-Jáuregui**

RESUMEN

El propósito fue evaluar la resistencia a los antibióticos de 1,751 cepas de micoplasmas y ureaplasmas genitales obtenidas a partir de muestras clínicas de pacientes mexicanos e identificar cambios en su patrón de resistencia, en el período comprendido de enero de 2001 a noviembre de 2005. El cultivo y las pruebas de susceptibilidad se realizaron empleando el método descrito en el estuche Mycoplasma IST2 (bioMérieux, Francia), el cual fue validado utilizando la cepa de referencia ATCC No 27813. Para el antibiograma se emplearon nueve antibióticos de efectividad descrita contra este grupo de microorganismos: cuatro macrólidos: azitromicina, eritromicina, claritromicina y josamicina; dos fluoroquinolonas: ciprofloxacina y ofloxacina; dos tetraciclinas: doxiciclina y tetraciclina, y una estreptogramina: pristinamicina. En 81 muestras se aisló *Mycoplasma hominis* (5%), en 1,535 se aisló *Ureaplasma urealyticum* (88%) y en 135 (8%) ambos microorganismos (*M. hominis* + *U. urealyticum*). Los antibióticos a los que se presentó mayor susceptibilidad fueron josamicina, pristinamicina, doxiciclina y tetraciclina. *M. hominis* presentó mayor resistencia a la azitromicina, eritromicina, claritromicina y ciprofloxacina. *U. urealyticum* a la ciprofloxacina y ofloxacina. En los aislamientos mixtos se encontró una elevada resistencia a todos los antibióticos evaluados. En el período estudiado se observó un incremento anual de la resistencia ($p < 0.05$) de *M. hominis* a la ofloxacina y de *U. urealyticum* ($p < 0.05$) a la ofloxacina, eritromicina, josamicina y doxiciclina; y un incremento en los aislamientos resistentes a todos los antibióticos.

Palabras clave: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, resistencia a antibióticos.

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the resistance to antibiotics of 1,751 strains of genital mycoplasmas and ureaplasmas from clinical samples of Mexican patients and to identify changes in their resistance pattern, since January 2001 to November 2005. The culture and the sensitivity tests were done using the method described in the Mycoplasma IST2 kit (bioMérieux, France), and validated using the ATCC No. 27813 reference strain. For the antibiogram, nine antibiotics described to be effective against this group of microorganisms were used: four macrolides: azithromycin, erythromycin, clarithromycin and josamycin; two fluoroquinolones: ciprofloxacin and ofloxacin; two tetracyclines: doxycycline and tetracycline, and a streptogramin: pristinamycin. Of the 81 (5%) samples, *Mycoplasma hominis* was isolated, in 1,535 (88%) *Ureaplasma urealyticum* was isolated, and in 135 (8%) both microorganisms (*M. hominis* + *U. urealyticum*) were found. The antibiotics to which the organisms were more sensitive to were josamycin, pristinamycin, doxycycline and tetracycline. *M. hominis* showed greater resistance to azithromycin, erythromycin, clarithromycin and ciprofloxacin, while *U. urealyticum* was resistant to ciprofloxacin and ofloxacin. In mixed isolates, there was an increased resistance to all the antibiotics assessed. During the period studied, an increased annual resistance ($p < 0.05$) of *M. hominis* to ofloxacin, and *U. urealyticum* ($p < 0.05$) to ofloxacin, erythromycin, josamycin and doxycycline was seen, as well as an increase in the isolates resistant to all antibiotics.

Key words: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, resistance to antibiotics.

* Departamento de Microbiología. Carpermor. Laboratorio de Referencia Internacional.

** Dirección de Medicina de Laboratorio, Grupo Diagnóstico Proa.

Trabajo ganador del premio a trabajos libres en el XVII Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica en Asunción, Paraguay, el 7 de abril del 2006.

Correspondencia:

Dr. Reynerio Fagundo Sierra. Alfonso Herrera No.75, Colonia San Rafael, México. D.F. 06470. e-mail: rfagundo@carpermor.com.mx

Recibido: 11-05-2006

Aceptado: 02-10-2006

INTRODUCCIÓN

Los micoplasmas son un grupo de bacterias que se caracterizan por tener un tamaño reducido (0.3-0.8 μm), ausencia de pared celular y un genoma pequeño (570-2200 pb). Fueron aislados y descritos por vez primera en 1898 por Nocard y Roux, y desde entonces se han encontrado en diversos hospederos, tales como: peces, reptiles, aves, mamíferos, y humanos, aislándose en este último de los tractos respiratorio y genitourinario, sangre y líquido cefalorraquídeo.¹

La presencia de micoplasmas en el tracto genitourinario se ha asociado con diversas condiciones clínicas como: aborto y parto prematuro,² baja calidad espermática e infertilidad,³ uretritis, prostatitis, vaginosis bacteriana, endometritis, inflamación pélvica, infecciones puerperales, así como bajo peso al nacimiento e infecciones respiratorias y neurológicas en el recién nacido.² Además de lo anterior, existen diversos estudios epidemiológicos que apuntan a que la incidencia de enfermedades asociadas a micoplasmas podría incrementarse, haciendo necesario el desarrollo de nuevas propuestas para su prevención y tratamiento.¹

Los micoplasmas carecen de pared celular, lo cual les confiere resistencia natural a todos los betalactámicos. Otra de sus particularidades es que no sintetizan el ácido fólico, lo que los hace resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol. Se consideran además resistentes a la rifampicina y a los aminoglucósidos.¹

En cambio, los antibióticos a los que los micoplasmas y ureaplasmas son susceptibles son las tetraciclinas, macrólidos, fluoroquinolonas, lincosamidas y estreptograminas.⁴⁻⁵

Aunado a lo anterior, sabemos que el uso indiscriminado de antibióticos favorece el desarrollo de resistencia antimicrobiana en organismos previamente susceptibles, así como resistencia a múltiples antibióticos, todo lo cual conlleva a frecuentes fracasos en el tratamiento. La resistencia adquirida de una bacteria frente a muchos antimicrobianos se está haciendo cada vez más frecuente. En el caso de los micoplasmas, dicha resistencia se desarrolla por mutación genética o por adquisición de genes de resistencia a los antibióticos a los que son usualmente susceptibles. En numerosos países ha sido reportada resistencia a las tetraciclinas y fluoroquinolonas de *M. hominis* y de *U. urealyticum*.⁴⁻⁶

Por todo lo anterior, es claro que en la actualidad resulta cada vez más difícil elegir el tratamiento empírico más conveniente para el tratamiento de enfermedades infecciosas, por lo que contar con informa-

ción microbiológica actualizada que sirva de base para recomendar la mejor alternativa de entre las opciones con que se cuenta, adquiere mayor importancia. De esta forma, el conocimiento de la susceptibilidad y resistencia *in vitro* de las cepas de micoplasmas aisladas en un área geográfica determinada puede ser de gran utilidad para poder establecer una terapéutica adecuada y limitar su resistencia.

Mientras que diversos autores⁷⁻¹¹ han reportado diferencias importantes en el patrón de resistencia de los aislamientos clínicos de micoplasmas y ureaplasmas genitales en países como: China, Francia, Turquía, Estados Unidos e Inglaterra, en México y Latinoamérica esta problemática no es bien conocida, como tampoco lo es su patrón de evolución en el tiempo, que permita sugerir probables comportamientos futuros.

Por tal motivo, el propósito de este estudio fue evaluar la resistencia *in vitro* de las cepas de micoplasmas y ureaplasmas genitales obtenidas a partir de muestras clínicas de pacientes mexicanos e identificar cambios en su patrón de resistencia, en un período de cinco años, para determinar la mejor estrategia terapéutica contra estos microorganismos en nuestra población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal. La información de susceptibilidad y resistencia de las cepas aisladas fue extraída de la base de datos del Sistema Proa2mil® (sistema de información de laboratorio, del Grupo Diagnóstico PROA).

Muestras: Se evaluaron todas las cepas obtenidas a partir de muestras clínicas de exudado cervicovaginal, uretral o esperma, recibidas en el laboratorio de microbiología de Carpermor,^{MR} Laboratorio de Referencia Internacional, procedentes de laboratorios de diversas entidades de la República Mexicana con la indicación específica de cultivo de micoplasmas genitales, en el período comprendido de enero de 2001 a noviembre de 2005. Las muestras fueron remitidas al laboratorio de referencia en el medio BBL-Medio de Transporte de Micoplasmas (Becton Dickinson).

Reactivos: Se empleó el estuche Mycoplasma IST2 (bioMérieux, Francia), que permite realizar de forma manual y simultánea el cultivo, la identificación, el conteo estimado de bacterias y el antibiograma. Este estuche asocia un caldo de cultivo selectivo a una gallería que comprende 22 pruebas. El cultivo está adaptado al crecimiento óptimo de los micoplasmas (pH, sustratos y factores de crecimiento) e incluye subs-

tratos específicos (urea para *U. urealyticum* y arginina para *M. hominis*) y un indicador (rojo de fenol) que permite, en caso de cultivos positivos, visualizar un cambio de color en el caldo vinculado a un aumento de pH. La asociación de tres antibióticos y de un antifúngico aporta la selectividad respecto a la flora de contaminación eventualmente presente en la muestra. Todos los cultivos fueron incubados aeróbicamente a 37 °C durante 48 horas.

Se consideró una muestra positiva si el conteo estimado de bacterias fue mayor o igual a 10,000 unidades formadoras de colonias (UFC), que es el umbral reconocido para diferenciar entre colonización e infección. El antibiograma se realizó con 9 antibióticos de efectividad descrita contra este grupo de microorganismos, y con diferentes concentraciones. Cuatro macrólidos: azitromicina (0.12 y 4 mg/L), eritromicina (1 y 4 mg/L), claritromicina (1 y 4 mg/L) y josamicina (2 y 8 mg/L); dos fluoroquinolonas: ciprofloxacina (1 y 2 mg/L) y ofloxacina (1 y 4 mg/L); dos tetraciclinas: doxiciclina (4 y 8 mg/L) y tetraciclina (4 y 8 mg/L); y una estreptogramina: pristinamicina (2 mg/L). Todas las muestras recibidas en el año 2001 y parte de las recibidas en el año 2002 fueron evaluadas con el estuche Micoplasma IST1 (bioMérieux, Francia), que a diferencia del anterior, no contiene los antibióticos azitromicina, ciprofloxacina y pristinamicina. Para los efectos de este trabajo, los aislamientos con resultados intermedios a alguno de los antibióticos evaluados se incluyeron en el grupo de los resistentes con el razonamiento de que un resultado de sensibilidad intermedia lo excluye como tratamiento de elección. El control de calidad se llevó a cabo utilizando la cepa de referencia de *U. urealyticum* ATCC No 27813 en cada nuevo lote del reactivo.

Análisis estadístico: La descripción de las variables de estudio se presenta en frecuencias y proporciones. Para analizar el comportamiento de los diferentes antibióticos ante cada microorganismo se efectuó un análisis de comparación de medias por el método de la mínima diferencia significativa y para identificar cambios en el patrón de comportamiento de la resistencia antimicrobiana y evaluar su evolución desde el año 2001 al 2005, se realizó un análisis de regresión y correlación lineal. Los cálculos fueron realizados en Microsoft® Office Excel 2003.

RESULTADOS

De las 8,731 muestras recibidas en el período estudiado, 1,751 fueron positivas a *M. hominis*, *U. urealyticum* o a ambos microorganismos, lo que de-

nota un 20% de positividad (*Cuadro I*). Las muestras positivas procedieron de 1,331 mujeres (76%) y de 420 hombres (24%) en edades comprendidas de 17 a 71 años (mediana 32 años).

De las muestras positivas, *M. hominis* se aisló en 81 (5%), *U. urealyticum* en 1,535 (88%) y ambos microorganismos (*M. hominis* + *U. urealyticum*) en las 135 muestras restantes (8%). La resistencia global (en todas las cepas aisladas del 2001 al 2005) fue de 36% para *M. hominis*, de 20% para *U. urealyticum* y de 86% para los aislamientos mixtos (*Cuadro II*).

Para *M. hominis* se obtuvo la mayor resistencia en el grupo de los macrólidos, en particular azitromicina (86%), eritromicina (82%) y claritromicina (68%), y en el grupo de las fluoroquinolonas a la ciprofloxacina (42%); mientras que los antibióticos a los que fueron más susceptibles son josamicina, pristinamicina, doxiciclina y tetraciclina (*Figura 1*). Para *U. urealyticum* se obtuvo la mayor resistencia a las fluoroquinolonas, ciprofloxacina (70%) y ofloxacina (38%), y buena susceptibilidad al resto de los antimicrobianos evaluados (*Figura 2*). Para los aislamientos mixtos se observó una elevada resistencia a todos los antibióticos utilizados (*Figura 3*).

En el transcurso de los cinco años, 127 cepas resultaron resistentes a todos los antibióticos evaluados, fundamentalmente de aislamientos mixtos. Su número se incrementó considerablemente, de 8 en el 2001 a 56 en el 2005 (*Cuadro III*).

Al analizar la evolución de la resistencia del 2001 al 2005, se encontró que *M. hominis* aumentó su resistencia a la ofloxacina ($p < 0.05$), con un porcentaje de incremento anual de 3% (*Figura 4*), pudiéndose pronosticar para el año 2006 una resistencia de 28%, los antibióticos restantes no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la resistencia al comparar los diferentes años entre sí. Para *U. urealyticum* se encontró un incremento de la resis-

Cuadro I. Positividad de los cultivos de micoplasmas genitales del 2001 al 2005 recibidos en el laboratorio de microbiología de Carpermor.

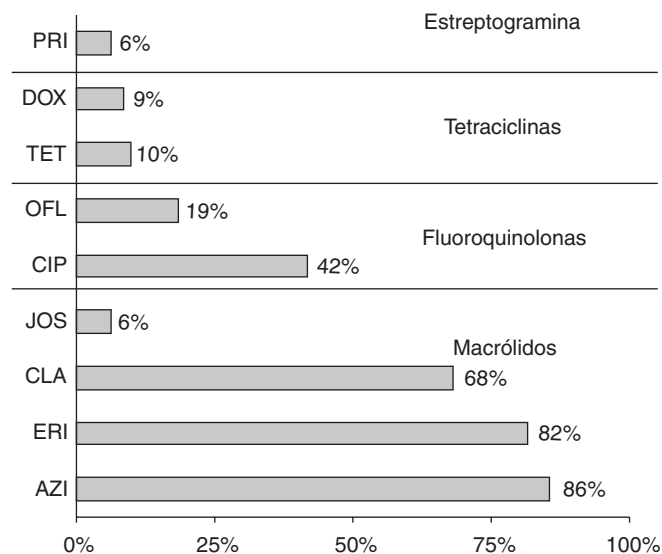
Año	Total de muestras recibidas	Total de muestras positivas	% de positividad
2001	1,531	403	26
2002	1,501	300	10
2003	1,578	287	18
2004	1,835	288	16
2005	2,286	473	21
Total	8,731	1,751	20

Cuadro II. Resistencia de micoplasmas (total de cepas resistentes/por ciento de resistencia) para cada antibiótico evaluado.

Total de cepas resistentes/por ciento de resistencia												Resistencia total		
Total de cepas aisladas		AZI	CIP	CLA	DOX	ERI	JOS	OFL	PRI	TET				
M. hominis	2001	17		1	6%	1	6%	9	53%	1	6%	2	12%	
	2002	9			2	22%	7	78%	1	11%	1	11%	2	22%
	2003	6	2	33%	6	100%	1	17%	6	100%	0	0%	1	17%
	2004	15	9	60%	12	80%	2	13%	12	80%	2	13%	4	27%
	2005	34	12	35%	30	88%	1	3%	32	94%	1	3%	7	21%
U. urealyticum	2001	81	5%	42%	68%		9%		81%		6%		19%	10%
	2001	375			6	2%	7	2%	20	5%	8	2%	52	14%
	2002	288	5	15%	34	83%	5	15%	30	10%	24	8%	93	32%
	2003	261	37	14%	236	90%	23	9%	21	8%	11	4%	109	46%
	2004	235	23	10%	214	91%	17	7%	13	6%	9	4%	146	62%
M. hominis + U. urealyticum	2005	376	69	18%	329	88%	67	18%	46	12%	61	16%	187	50%
	1,535	88%	12%	70%	8%		8%		16%		7%		38%	8%
	2001	11			7	64%	8	73%	10	91%	9	82%	10	91%
	2002	3	3	100%	3	100%	3	100%	0	0%	3	100%	0	0%
	2003	20	20	100%	20	100%	16	80%	20	100%	15	75%	19	95%
Total	2004	38	37	97%	37	97%	36	95%	37	97%	36	95%	36	95%
	2005	63	60	95%	62	98%	57	90%	61	97%	47	75%	55	87%
	135	8%	97%	98%	91%		74%		95%		81%		89%	77%
Total		1,751												

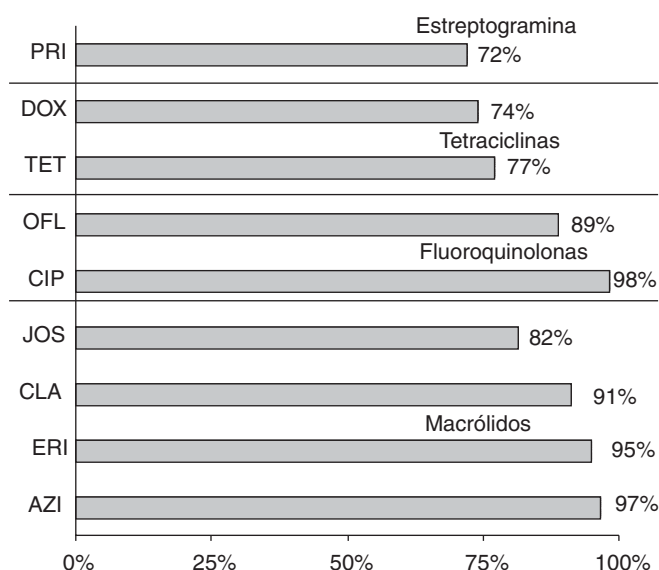
AZI: azitromicina, CIP: ciprofloxacina, CLA: claritromicina, DOX: doxiciclina, ERI: eritromicina, JOS: josamicina, OFL: ofloxacina, PRI: pristinamicina, TET: tetraciclina.

Fuente: Base de datos Proa2mil.



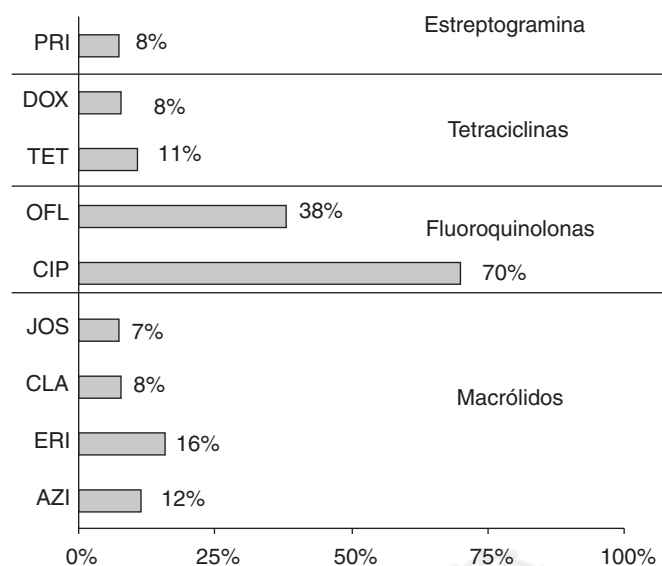
PRI: pristinamicina, DOX: doxiciclina, TET: tetraciclina, OFL: ofloxacina, CIP: ciprofloxacina, JOS: josamicina, CLA: claritromicina, ERI: eritromicina, AZI: azitromicina.

Figura 1. Resistencia de *M. hominis* a 9 antibióticos.



PRI: pristinamicina, DOX: doxiciclina, TET: tetraciclina, OFL: ofloxacina, CIP: ciprofloxacina, JOS: josamicina, CLA: claritromicina, ERI: eritromicina, AZI: azitromicina.

Figura 3. Resistencia de los aislamientos mixtos (*M. hominis* + *U. urealyticum*) a 9 antibióticos.

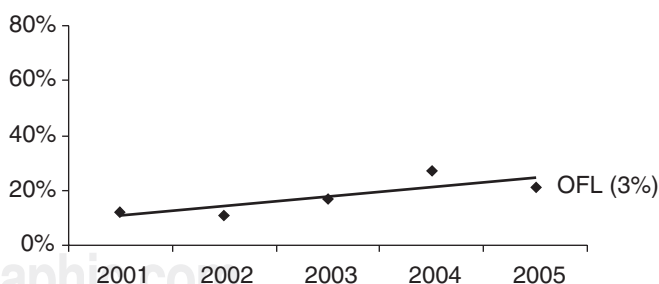


PRI: pristinamicina, DOX: doxiciclina, TET: tetraciclina, OFL: ofloxacina, CIP: ciprofloxacina, JOS: josamicina, CLA: claritromicina, ERI: eritromicina, AZI: azitromicina.

Figura 2. Resistencia de *U. urealyticum* a 9 antibióticos.

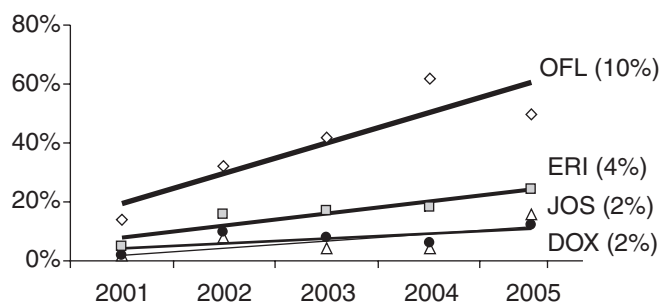
Cuadro III. Aislamientos con resistencia a todos los antibióticos en el transcurso de 5 años.

	2001	2002	2003	2004	2005	Total
<i>M. hominis</i>	0	0	0	1	1	2
<i>U. urealyticum</i>	2	3	4	3	17	29
<i>M. hominis</i> + <i>U. urealyticum</i>	6	14	14	24	38	96
Total	8	17	18	28	56	127



OFL: ofloxacina

Figura 4. Incremento anual del porcentaje de la resistencia de *M. hominis*.



OFL: ofloxacina, ERI: eritromicina, JOS: josamicina, DOX: doxiciclina.

Figura 5. Incremento anual del porcentaje de la resistencia de *U. urealyticum*.

tencia anual ($p < 0.05$) para la ofloxacina (10%), eritromicina (4%), josamicina (2%) y doxiciclina (2%) (Figura 5). El pronóstico de resistencias para el año 2006 es de 71%, 28%, 14% y 12% para cada uno de estos antibióticos respectivamente.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los diferentes estudios publicados, la positividad reportada para los micoplasmas genitales es muy variable. Para *M. hominis* se han reportado cifras de positividad del 20-50% y para *U. urealyticum* del 40-80%.¹² Este rango tan amplio se debe a que los estudios han sido realizados en áreas geográficas diferentes, con metodologías diferentes, y utilizando diferentes criterios de inclusión de los pacientes. En México se han reportado prevalencias variables que van desde 4% hasta 31%.¹³⁻¹⁵ En este estudio, la positividad de las muestras analizadas fue del 20%, aislándose *U. urealyticum* más frecuentemente que *M. hominis*, tal y como ha sido reportado previamente en otras poblaciones.^{7,16-17}

Al analizar la resistencia específica por antibióticos, *M. hominis* tuvo la mayor resistencia en el grupo de los macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono (azitromicina, eritromicina y claritromicina), lo cual ha sido ya documentado ampliamente^{4,8-9} y se debe a mecanismos de exclusión activa del antibiótico y baja afinidad del antibiótico por los ribosomas.¹⁸ Para *U. urealyticum* se obtuvo la mayor resistencia a la ciprofloxacina seguida de la ofloxacina, lo cual difiere con lo observado por Huang y col.¹⁹ en China, y por Kilic y col.⁹ en Turquía, que encontraron una mayor resistencia de *U. urealyticum* a la ofloxacina. De igual forma, Bébér y col.⁸ en Francia reportan alta resistencia a la ofloxacina, pero también a la clindamicina y

eritromicina, mientras que Karabay y col.¹⁷ en Turquía, reportan alta resistencia a la ofloxacina y ciprofloxacina además de la eritromicina. En este sentido, consideramos que la alta resistencia observada por *U. urealyticum* a estas fluoroquinolonas, particularmente a la ciprofloxacina, puede ser secundaria a su amplio uso en la población mexicana, fundamentalmente en el tratamiento de las infecciones urinarias.

En este estudio se observó una alta susceptibilidad a la josamicina, pristinamicina, doxiciclina y tetraciclina en ambas especies de micoplasmas, lo cual coincide con lo observado por otros autores;^{7,9,17} sin embargo, cabe señalar que los dos primeros antibióticos mencionados, josamicina y pristinamicina, no se encuentran disponibles en México, lo cual podría explicar su alta sensibilidad. La josamicina se evaluó debido a que es un macrólido nuevo que consta de 16 átomos de carbono, muy liposoluble, que penetra bien en los tejidos, proporcionando altas concentraciones y permanencias por más tiempo²⁰ que lo hacen particularmente activo contra los micoplasmas.¹⁸ La pristinamicina, tampoco disponible en el mercado mexicano, se evaluó debido a que en los micoplasmas no se ha descrito resistencia a las estreptograminas, estos antibióticos pueden ser opciones terapéuticas futuras.

La doxiciclina y la tetraciclina sí se encuentran disponibles, siendo de hecho la doxiciclina el tratamiento de elección en la uretritis y cervicitis no gonocócica.²¹ La menor resistencia a este antibiótico, sugiere que pueda seguir recomendándose su uso en nuestra población; sin embargo, es importante destacar el incremento significativo de su resistencia del 2001 al 2005 para *U. urealyticum*, lo cual puede pronosticar una mayor resistencia en el futuro.

Además de la doxiciclina, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) recomienda el uso de azitromicina, eritromicina, ofloxacina y levofloxacina en el tratamiento de la uretritis y cervicitis no gonocócicas.²¹ De acuerdo con los resultados de este trabajo, la azitromicina y la eritromicina no son buenas opciones terapéuticas debido a que *M. hominis* mostró alta resistencia. La ofloxacina tampoco parece ser una buena opción en nuestra población debido a que tanto *M. hominis* como *U. urealyticum* mostraron resistencia al antibiótico (19% y 38% respectivamente). Además, se observó un aumento significativo de la resistencia de ambos microorganismos a este antibiótico en los 5 años revisados, lo que permite pronosticar una gran resistencia en los próximos años. Aunque en este estudio no se evaluó la levofloxacina por no estar incluida en el estuche Mycoplasma IST2, consideramos

que el comportamiento de ambas especies ante este antibiótico puede ser similar al observado con la ofloxacin, debido a que aunque tiene una vida plasmática más larga y mayor potencia, su molécula es similar (es el isómero L de la ofloxacin).

Los resultados muestran además que los aislamientos mixtos tienen el mayor porcentaje de resistencia global a todos los antibióticos, lo cual es similar a lo observado por Zuo y col.¹⁶ y por Huang y col.¹⁹

El aumento en el número de cepas resistentes a todos los antibióticos evaluados es indicativo de la gran resistencia que van adquiriendo los micoplasmas y ureaplasmas genitales, lo cual representa desde el punto de vista terapéutico un reto difícil de resolver.

Considerando todo lo anterior y ante la eventual dificultad de encontrar un antibiótico eficaz, una alternativa terapéutica a tomar en cuenta para los aislamientos resistentes, pudiera ser una combinación sinérgica de quinupristina con dalfopristina, dos antibióticos del grupo de las estreptograminas. Sobre todo si tomamos en cuenta que la pristinamicina, que pertenece al mismo grupo de antibióticos pero que no está disponible en México, mostró un buen patrón de susceptibilidad en nuestro medio.

Otra opción alternativa para aquellos pacientes con aislamientos resistentes que debe tomarse en cuenta son las fluoroquinolonas de cuarta generación como la moxifloxacin que ya se encuentra disponible en México. Una característica muy importante de este grupo de antibióticos es su capacidad de penetración intracelular (macrófagos, polimorfonucleares), que favorece su acción bactericida sobre gérmenes intracelulares como los micoplasmas.

El aumento de la resistencia con el transcurso de los años, en los micoplasmas y ureaplasmas genitales, ha sido evaluado por otros autores. En este sentido, Bauriaud y col.¹¹ encontraron que la resistencia a la tetraciclina aumentó de 1985 a 1990. Por su parte Guo y col.⁷ reportan un incremento de la resistencia a la roxitromicina, azitromicina, levofloxacin, ofloxacin y clindamicina de 2001 a 2003, y Xie y col.²² a la ofloxacin y ciprofloxacina de 1999 a 2004.

En este estudio se identificaron también cambios en el patrón de comportamiento de los micoplasmas frente a los antibióticos. La resistencia a la ofloxacin se incrementó tanto en *M. hominis* como en *U. urealyticum*, aunque debemos señalar que este trabajo no recabó datos acerca del empleo de este antibiótico en la población estudiada, lo cual pudiera considerarse una debilidad en el diseño. No obstante lo anterior, consideramos que el incremento en la resistencia puede deberse a su amplio uso, mismo que ha

condicionado la transmisión de resistencia por mutaciones en los genes que codifican para la ADN girasa y la topoisomerasa IV, que son el sitio blanco de estos antibióticos.^{6,22}

Por otro lado, es de llamar la atención el aumento de la resistencia de *U. urealyticum* a la josamicina, sobre todo si consideramos que no es un antibiótico disponible en México, lo cual puede estar indicando transmisión de resistencia cruzada con otros macrólidos.

Teniendo en cuenta la gran variedad de cuadros clínicos que pueden ocasionar *M. hominis* y *U. urealyticum*, el disponer de información actualizada acerca de su resistencia antimicrobiana permite establecer la mejor opción terapéutica contra estos microorganismos en nuestra población. Finalmente los resultados encontrados en este estudio sugieren que seguirá aumentando la resistencia a los antibióticos si no se hace un uso racional de ellos.

REFERENCIAS

- Rivera JA, Cedillo ML, Vega M. Micoplasmas y su importancia médica. *Rev Biomed* 2001; 12: 262-271.
- Kataoka S, Yamada T, Chou K, Nishida R, Morikawa M, Minami M, et al. Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasmas in early pregnancy. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 51-55.
- Wang Y, Liang CL, Wu JQ, Xu C, Qin SX, Gao ES. Do *Ureaplasma urealyticum* infections in the genital tract affect semen quality? *Asian J Androl* 2006; 8: 562-568.
- Howard BJ. *Clinical and pathogenic microbiology*. 2nd. St. Louis, MO: Mosby-Year Book; 1994: 491-502.
- Taylor D, Bebear C. Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasma infections. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 622-630.
- Bébér C, Renaudin H, Charrion A, Clerc M, Pereyre S, Bebear C. DNA girasa and topoisomerasa IV mutations in clinical isolates of *Ureaplasma spp.* and *Mycoplasma hominis* resistant to fluoroquinolonas. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3323-3325.
- Guo X, Ye Z, Deng R. Male urogenital tract mycoplasma infection and drug resistance evolution. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004; 10: 122-124.
- Bébér C, Barbeyrac B, Dewilde A, Edert D, Janvresse C, Layani M, et al. Multicenter study of the *in vitro* sensitivity of genital mycoplasmas to antibiotics. *Pathol Biol (Paris)* 1993; 44: 289-293.
- Kilic D, Basar MM, Kaygusuz S, Yilmaz E, Basar H, Batislam E. Prevalence and treatment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma hominis* in patients with non-gonococcal urethritis. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 17-20.
- Ullmann U, Shubert S, Krausse R. Comparative *in-vitro* activity of levofloxacin, other fluoroquinolones, doxycycline and erythromycin against *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis*. *J Antimicrob Chemother* 1999; A(3): 33-36.
- Bauriaud R, Seror C, Lareng MB, Lefevre JC. *In vitro* sensitivity to antibiotics of genital mycoplasmas isolated in

- Toulouse. Study of new molecules (macrolides and quinolones). *Pathol Biol* (Paris) 1992; 40: 479-482.
12. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrison, principios de medicina interna*. 15ª ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2002: 1267.
 13. Ramírez C, Casanova G, Menocal G, Ortiz J, Ahued R. Prevalencia de la infección cervicovaginal por *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en pacientes ginecológicas del Instituto Nacional de Perinatología. *Enf Infec Microbiol* 2004; 24: 1-5.
 14. Narcio ML, Solórzano F, Arredondo JL, Calderon E, Beltran M. Etiology of cervicovaginal infection in pregnant and non-pregnant patients. *Ginecol Obstet Mex* 1989; 57: 41-46.
 15. Rivera JA, Centeno M, Santillán M, Rodríguez N. Prevalencia de *Ureaplasma urealyticum* en mujeres. *Rev Mex Patol Clin* 2004; 51: 33-36.
 16. Zuo CX, Huang JH, Chen J, Lu JY, Xiang YP. Female urogenital mycoplasma infection and drug sensitivity status in Changsha. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006; 26: 831-836.
 17. Karabay O, Topcuoglu A, Kocoglu E, Gurel S, Gurel H, Ince NK. Prevalence and antibiotic susceptibility of genital *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in a university hospital in Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006; 33: 36-38.
 18. Pereyre S, Gonzalez P, de Barbeyrac B, Darnige A, Renaudin H, Charron A, et al. Mutations in 23S rRNA account for intrinsic resistance to macrolides in *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma fermentans* and for acquired resistance to macrolides in *M. hominis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3142-3150.
 19. Huang C, Liu Z, Lin N, Tu Y, Li J, Zhang D. Susceptibility of mixed infection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* to seven antimicrobial agents and comparison with that of *Ureaplasma urealyticum* infection. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2003; 23: 203-205.
 20. Giner S, Canós C, Rodilla C, Ferrer G. Nuevos macrólidos ¿superan a eritromicina? *Farm Hosp* 1995; 19: 259-265.
 21. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Morbidity Mortality Weekly. Report, 2002 Vol. 51 (No.RR-6), 30-42.
 22. Xie X, Zhang J. Trends in the rates of resistance of *Ureaplasma urealyticum* to antibiotics and identification of the mutation site in the quinolone resistance-determining region in Chinese patients. *FEMS Microbiol Lett* 2006; 259: 181-186.

